

**UNTERSUCHUNGEN ZUR
INTESTINALEN GASTRINFREISETZUNG UND
SÄURESEKRETION DES HEIDENHAIN-HUNDES**

Wolfgang Binder

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr.med. Fritz Holle

UNTERSUCHUNGEN ZUR INTESTINALEN GASTRINFREISETZUNG
UND SÄURESEKRETION DES HEIDENHAIN-HUNDES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Wolfgang Binder
aus
Dachau

1978



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter;	Prof. Dr.med. F. Holle
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr.med.habil. H. Bauer
Dekan:	Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 7. 1978



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. PROBLEMSTELLUNG	4
III. MATERIAL, METHODE UND TECHNIK	5
A) Material und Methode	5
B) Technik	5
1. Narkose	5
2. Erste Operationssitzung (Heidenhain-Pouch, HP)	6
3. Zweite Operationssitzung (Antrektomie, Bulbek- tomie, Gastro-Duodenostomie)	6
4. Dritte Operationssitzung (trunkuläre Vagotomie)	6
5. Postoperative Versorgung	7
6. Fütterungsteste	7
7. Sekretionsversuche nach Pentagastrinstimulation	7
8. Auswertung	8
IV. ERGEBNISSE	10
A 1. Säuresekretion bei 4 Hunden nach folgenden Operationsschritten:	10
a) Heidenhain-Nebenmagen	10
b) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie	11
A 2. Serumgastrinspiegel zu A 1. gehörig	11
B 1. Säuresekretion bei 2 Hunden nach folgenden Operationsschritten:	12
a) Heidenhain-Nebenmagen	12
b) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie	12
c) trunkuläre Vagotomie	12
B 2. Serumgastrinspiegel zu B 1. gehörig	12

C	Pentagastrinstimierte Säuresekretion bei 2 Hunden nach folgenden Operationsschritten:	13
	a) Heidenhain-Nebenmagen	13
	b) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie	13
	c) trunksidiäre Vagotomie	14
V.	DISKUSSION	15
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	19
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	20
VIII.	TABELLEN UND GRAPHIKEN	25

I. EINLEITUNG

Das Ausmaß der Säuresekretion des Magens wird durch die Einwirkung von stimulatorischen und inhibitorischen Mechanismen auf die Belegzellen bestimmt (Tab. 1). Zu den wichtigsten Stimulatoren gehört der Nervus vagus sowie das Antruhormon Gastrin. Eine maximale Sekretionsleistung kommt dabei nur zustande, wenn der neurale und der hormonale Faktor zusammen an der Belegzelle einwirken (5,7,19,31,33,35).

Eine Interaktion zwischen nervaler und humoraler Stimulation findet dabei in allen Phasen der Magensekretion statt. Während der kephalen Phase werden die Belegzellen direkt über den Vagus stimuliert. Gleichzeitig kommt es aber auch über die Antruminnervation durch Vaguserregung zur sog. antralen Gastrinfreisetzung, die ihrerseits die direkt vagale Stimulation der Belegzellen verstärkt. Die chirurgische Ausschaltung des Antrums führt dementsprechend zu einer Reduktion der kephal-vagal induzierten Säuresekretion, wie dies schon von Straaten (42) bei antrektomierten Hunden nachgewiesen werden konnte. In ähnlicher Weise ist die direkt vagal stimulierte Säuresekretion verringert, wenn nur die Vaguseinflüsse zu den Belegzellen ausgeschaltet werden und das Antrum innerviert in situ bleibt (5,13,20,31).

Während der zweiten, der sog. gastrischen Sekretionsphase, wird die Säurebildung vor allem über das Antruhormon Gastrin stimuliert. Zur Gastrinliberation kommt es dabei einmal mechanisch durch Dehnung des Antrums, zum anderen durch chemische Stimulation infolge Kontaktes der Antrumschleimhaut mit Nahrungsbestandteilen. Dabei unterliegt die Gastrinfreisetzung einer Autoregulation. Der durch die induzierte Säuresekretion bewirkte pH-Abfall im Antrum wirkt nämlich hemmend auf die Gastrinliberation. Dieses fein abgestimmte Wechselspiel von

gastrischer Stimulation und autoregulatorischer Gastrin-hemmung während der gastrischen Sekretionsphase (5,13,15,20, 31,33) kann wiederum nur funktionieren, wenn gleichzeitig die antrale Innervation zu allen Magenabschnitten intakt ist. Dies zeigen Untersuchungen nach Vagotomie. Nach Anheben des intragastrischen pH kommt es dabei zu einem Wegfall der Gastrinbremse mit konsekutivem Gastrinanstieg. Diese erhöhten Gastrinwerte ihrerseits sind zwar noch in der Lage, die Belegzellen zu einer Säuresekretion zu stimulieren, die Sekretionsleistung ist jedoch im Vergleich zum nicht vagotomierten Magen signifikant reduziert (2,5,7,20,34).

Während die physiologischen Abläufe während der kephalen und der gastrischen Sekretionsphase weitgehend als geklärt gelten können, so ergeben sich hinsichtlich der dritten, der intestinalen Sekretionsphase, bezüglich des Stimulationsmechanismus und vor allem der Säurehemmfaktoren (s. Tab. 1) noch erhebliche Unklarheiten. Speziesbedingte Unterschiede werden dabei besonders deutlich. Vor allem bei Untersuchungen am Menschen gibt es deutliche Hinweise, daß vom oberen Dünndarm vor allem aus dem Duodenum, erhebliche Gastrinmengen freigesetzt werden (4,7,16,17,19,22). Der adäquate Stimulus für diese extragastrische Gastrinfreisetzung scheint dabei die Nahrung zu sein. Bei antrektomierten Hunden dagegen bewirkt die Gabe von Leberextrakt beispielsweise in das Duodenum keine Änderungen der Serumgastrinspiegel (39). Applikation von Acetylcholin jedoch in das proximale Duodenum von Hunden bewirkt einen signifikanten Anstieg des Serumgastrins (9). Trotz dieses nachgewiesenen stimulatorischen Effektes von Acetylcholin scheint ein direkter stimulatorischer Einfluß des Nervus vagus auf die extragastrische Gastrinfreisetzung nicht zu bestehen, da die nahrungsstimulierte intestinale Gastrinfreisetzung bei Patienten nach Gastrektomie ohne Vagotomie geringer ist als bei Patienten mit Magenresektion und gleichzeitiger trunkulärer Vagotomie (22). Dies wird dadurch erklärt, daß der Nervus vagus einen hemmenden Einfluß auf

die intestinale Gastrinfreisetzung ausüben würde (31). Experimentelle Untersuchungen an Hunden scheinen diese Inhibitortheorie zu bestätigen (27,38,40,43,46,50). Obwohl eine extragastri- sche Gastrinfreisetzung bei allen Spezies nachgewiesen ist (10,30,47,48) mit einem deutlich abfallenden Gastrin-Konzentrationsgradienten in der Mucosa von oral nach aboral (Abb. 1), so sind dennoch die Steuerungsmechanismen und die sekretionsphysiologische Bedeutung dieses extraantralen Gastrins, vor allem unter Zugrundelegung der gefundenen Heterogenität dieser Gastrinfraktionen (32,47,51) umstritten.

II. PROBLEMSTELLUNG

Die Antrummucosa des Hundes weist den höchsten Gastrin-gehalt auf, danach enthalten die Mucosa des Duodenums und des Dünndarms die nächsthöchsten Gastrinkonzentrationen. Im Duodenum wiederum sind die Konzentrationen im proximalen Duodenum am höchsten.

Die sekretionsphysiologische Bedeutung dieses intestinalen Gastrins ist noch weitgehend unklar.

Im folgenden soll deshalb tierexperimentell der Einfluß der chirurgischen Ausschaltung des Antrums, sowie des proximalen Duodenums bei erhaltener Duodenalpassage auf die Liberation von Gastrin und Säure am vagal denervierten Fundusnebenmagen nach Heidenhain beim Hund untersucht werden.

Eine mögliche vagale Steuerung der intestinalen Gastrinfreisetzung soll vor und nach zusätzlicher trunkulärer Vagotomie überprüft werden. Stimulationsversuche mit exogen zugeführtem Pentagastrin in aufsteigender Dosierung sollen dabei eine Aussage über die Gastrinsensibilität der Magentasche nach den jeweiligen Operationsschritten ermöglichen.

III. MATERIAL , METHODE UND TECHNIK

A) Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an sechs weiblichen Schäferhundbastarden durchgeführt, die in Größe, Alter und Gewicht (etwa 25 kg) vergleichbar waren.

Die Tiere wurden nach einer vierwöchigen Eingewöhnungszeit, während der sie geimpft (Candur SHL - Behringwerke) und an das übliche Futter gewöhnt wurden, zur ersten Operation ausgewählt.

In der Versuchsserie wurden an den Tieren folgende Operationen durchgeführt:

1. Anlegen eines Heidenhain-Pouches
2. Antrektomie, Gastro-Duodenostomie
3. Trunkuläre Vagotomie

B) Technik

1. Narkose

Bei den Tieren wurde etwa 10 Minuten vor Beginn der Operation 9 ml 1 -Polamivet (Hoechst) und 1 ml Combelen (Bayer) in einer Mischspritze intramuskulär injiziert.

Fünf bis zehn Minuten nach der Injektion waren die Tiere in ausreichender Narkosetiefe, so daß sie rasiert und auf dem Operationstisch gelagert werden konnten.

Es wurde eine Vene am Hinterlauf punktiert und eine Dauertropf-infusion aus 0,9 %-iger Kochsalzlösung mit einem Zusatz von 9 ml Polamivet und 1 ml Combelen je 500 ml angelegt. Auf diese Weise konnte allein durch Abändern der Tropfgeschwindigkeit die Narkosetiefe während der Operation reguliert werden.

Im Durchschnitt wurden 100 bis 150 ml pro Stunde infundiert.

2. Erste Operationssitzung

Anlegen eines denervierten Nebenmagens nach Heidenhain

Laparatomie durch einen oberen Medianschnitt. Spreizung der Bauchdecken durch einen modifizierten Kirschner-Rahmen und Entfernung des umbilikalen Fettgewebes.

Anlegen des denervierten Nebenmagens durch Dissektion eines über die Brevia-Gefäße ernährten Fundusbeutels, wobei der Hauptmagen und der so entstandene Heidenhain-Pouch (HP) durch 2-reihige Naht verschlossen wurden. Die Fistelung erfolgte durch eine modifizierte CONDON-HARKINS Kanüle nach außen in das linke Mesogastrium. Die Größe des Heidenhain-Pouches betrug 25 cm. Schichtweiser Verschluß der Bauchdecken.

3. Zweite Operationssitzung

Antrektomie, Gastro-Duodenostomie

Mediane Laparatomie unter Excision der alten Narbe.

Resektion des Antrums zwei QF oberhalb der durch äußere Landmarken (Innervation) und Kongorotfärbung der Mukosa ermittelten Corpus-Antrumgrenze und unter Mitresektion des Bulbus duodeni. Wiederherstellung der Passage durch einschichtige Gastro-Duodenostomie.

4. Dritte Operationssitzung

Trunkuläre Vagotomie

Mediane Laparatomie unter Excision der alten Narbe.

Cirkuläre Freipräparation des abdominalen Oesophagusanteils. Aufsuchen beider Vagusstämme und Durchtrennung mit Resektion eines 2 cm langen Segmentes oberhalb des Umschlags des oesophagealen Pleurarecessus unter Eröffnung der Pleurahöhle. In Abänderung der oben geschilderten Narkosetechnik waren die Tiere während des Eingriffs am Pleuraumschlag intubiert und mit Raumluft beatmet.

5. Postoperative Versorgung

Nach Beendigung der Operation wurden die Hunde in ihre vorgewärmten Käfige gebracht und je nach Eingriff zwischen drei (HP, TV) und sechs Tage parenteral ernährt. Die Tiere wurden bis zum fünften Tag post operationem antibiotisch abgedeckt.

6. Fütterungsteste

Nach den einzelnen Operationen wurden pro Tier jeweils vier Fütterungsteste durchgeführt.

Nach einer Nahrungskarenz von 24 Stunden (Wasserzufuhr ad libitum) wurde das betreffende Tier zu-Beginn des fünfstündigen Versuchs in einen sog. Pavlov-Versuchs-Stand gebracht.

Die Pouchkanüle wurde mittels eines Plastikschauches mit einem graduierten Reagenzglas verbunden.

Die Blutabnahmen für die Bestimmung der Serumgastrinspiegel erfolgten über eine in eine Vorderlaufvene eingelegte Plastikkanüle (Braunüle 0,5).

Während des Versuches wurde die Kanüle kontinuierlich mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült (50 ml je Stunde), um ein Verlegen der Kanüle zu verhindern.

Nach Abnahme der ersten Magensaftportion (30 Min., Basalwert) und des Nüchternbluts (basaler Gastrinwert) erhielten die Tiere eine Standardmahlzeit, bestehend aus einer halben Dose (200 g) handelsüblichem Fleischfutter (Chappi), vermisch mit der gleichen Menge Wasser.

Die Dauer der Fütterung lag stets unter fünf Minuten.

Danach wurde das Magensekret in 30-Minuten-Portionen gesammelt.

Die Blutabnahmen erfolgten 60 Minuten postprandial und dann nach jeder vollen Stunde.

7. Sekretionsversuche nach Pentagastrinstimulation

Bei zwei Tieren wurden nach Anlegen des HP, nach Antrektomie, sowie nach TV, jeweils vier Versuche mit exogener Pentagastrinstimulation durchgeführt.

Dazu wurden die Hunde, die 24 Stunden vorher ihr letztes Futter erhielten, ebenfalls in den Pavlov-Versuchsstand gebracht und in gleicher Weise mit Hilfe eines Plastikschauches die Pouchkanüle mit einem graduiertem Reagenzglas verbunden.

Die basale Magensaftportion wurde nach 30 Minuten (Nüchternsekret) abgenommen.

Während der Basalperiode wurde in eine Vorderlaufvene eine Plastikkanüle (Braunüle 0,5) eingelegt. Über diese wurden den Tieren jeweils 2 Mikrogramm Pentagastrin pro kg Körpergewicht verdünnt auf 50 ml 0,9%-ige Kochsalzlösung mit einem Perfusor (Braun) gleichmäßig über 60 Minuten zugeführt. In den nächsten 60 Minuten wurde die Pentagastrindosis jeweils verdoppelt, so daß in der fünften Stunde schließlich 32 Mikrogramm Pentagastrin pro kg Körpergewicht verdünnt auf 50 ml 0,9%-ige Kochsalzlösung verabreicht wurden.

Die Magensaftportionen wurden im Abstand von 15 Minuten während des Versuches abgenommen.

Ausgewertet wurde jeweils die Gipfelsekretion während der letzten Viertelstunde der stündlichen Dauerstimulationsphase mit jeder Dosierung.

8. Auswertung

Es wurden die jeweiligen Volumina der Magensekretportionen und deren pH-Werte mit der Glaselektrode (Beckmann pH-Meter H3) bestimmt. Aus diesen Angaben ließen sich dann die gesamte titrierbare Säure in MEq pro Fraktion (Methode nach Moore und Scarlata 1965) berechnen.

Die zur Serumgastrinbestimmung durch Zentrifugieren gewonnenen Seren wurden zunächst tiefgefroren.

Die Gastrinbestimmung durch Radioimmunoassay erfolgte in der Universitätsklinik Göttingen (Dir. Prof. Dr. W. Creutzfeldt) durch Priv.-Doz. Dr. R. Arnold nach der dort 1974 genau beschriebenen Methode (26).

Die statistischen Berechnungen wurden mit einem Tischcomputer (Hewlett Packard Model 10 Calculator 9810 A) durchgeführt. Die Angabe der Werte erfolgt als Mittelwert $\pm$ SEM (Standard Error of the Mean) für die Gesamtzahl der Versuche pro Operationsschritt. Der Vergleich wurde im ungepaarten t-Test nach Student durchgeführt.

IV. E R G E B N I S S E

Einteilung der Ergebnisse

A 1. Säuresekretion bei vier Hunden nach folgenden Operations-
schritten:

- a) Heidenhain-Nebenmagen (Kontrolle)
- b) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie

A 2. Serumgastrinspiegel bei vier Hunden nach

- a) Heidenhain- Nebenmagen
- b) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie

B 1. Säuresekretion bei zwei Hunden nach folgenden Operations-
schritten:

- a) Heidenhain-Nebenmagen
- b) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie
- c) trunkuläre Vagotomie

B 2. Serumgastrinspiegel bei zwei Hunden nach

- a) Heidenhain-Nebenmagen
- b) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie
- c) trunkuläre Vagotomie

C Pentagastrinstimulierte Säuresekretion bei zwei Hunden
nach folgenden Operationsschritten:

- a) Heidenhain-Nebenmagen
- b) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie
- c) trunkuläre Vagotomie

A 1. Säuresekretion bei vier Hunden

- a) nach Heidenhain-Nebenmagen

Die Basalsekretion innerhalb 30 Minuten war in allen Versuchen
gleich Null (Abb. 2, Tab. 2).

Die Kurve zeigt postprandial einen steilen Anstieg mit einem Maximum von $1,48 \pm 0,3$ mEq nach der 1. Stunde. Danach fällt sie bis zur 2. Stunde steil und dann etwas flacher ab, ohne nach 5 Stunden den Basalwert zu erreichen.

b) nach Antrektomie, Gastro-Duodenostomie

Nach Antrektomie sank die Säuresekretion auf nicht mehr meßbare Werte. (Abb. 2, Tab. 2).

Zum Ausschluß einer Verlegung der Pouchkanüle war diese außerhalb der Versuche mehrfach gespült worden, wobei das instillierte Wasser jeweils in voller Menge zurückgewonnen werden konnte. Kontrollversuche mit Histamin zeigten, daß die Belegzellen des Pouches funktionsfähig waren.

A 2. Gastrinkonzentrationen im Serum von vier Hunden

a) nach Heidenhain-Nebenmagen

Die basale Gastrinkonzentration betrug $34,4 \pm 3,5$ pg/ml (Abb. 2, Tab. 2). Die Konzentration steigt postprandial in der ersten Stunde rasch an und erreicht nach einer Stunde das Maximum mit einer Gastrinkonzentration von $140,7 \pm 18,4$ pg/ml. Danach fällt die Konzentrationskurve linear ab, liegt aber nach fünf Stunden noch signifikant über dem Ausgangswert ($p > 0,05$).

b) nach Antrektomie, Gastro-Duodenostomie

Die basale Gastrinkonzentration betrug $22,1 \pm 5,0$ pg/ml und war damit signifikant niedriger als im Kontrollversuch (HP) (Abb. 2, Tab. 2). Die postprandialen Schwankungen zwischen $16,4 \pm 3,5$ pg/ml und $20,5 \pm 4,8$ pg/ml sind nicht signifikant. Alle postprandialen Werte lagen hoch signifikant niedriger als die Werte des Heidenhain-Nebenmagens ($p < 0,001$).

B 1. Säuresekretion bei zwei Hunden

a) nach Heidenhain-Nebenmagen

Die Basalsekretion ist nach 30 Minuten wieder gleich Null (Abb. 3, Tab. 3). Postprandial steigen die Säurewerte steil an und erreichen nach 90 Minuten einen Gipfel von $0,72 \pm 0,07$ mEq. Danach blieb praktisch ein Plateau bis zur 4. Stunde. Ein signifikanter Abfall der postprandial erhöhten Säuresekretion war erst in der 5. Stunde festzustellen; der basale Ausgangswert wurde nicht erreicht.

b) nach Antrektomie, Gastro-Duodenostomie

Die Säuresekretion sinkt ebenfalls auf nicht mehr meßbare Werte und muß auch hier gleich Null gesetzt werden (Abb. 3, Tab. 3).

c) nach trunkulärer Vagotomie

Im Vergleich zur Antrektomie treten in der Säuresekretion keine weiteren Änderungen auf (Abb. 3, Tab. 3). Die Pouchsekretion bleibt auf nicht mehr meßbare Werte reduziert.

B 2. Gastrinkonzentrationen im Serum von zwei Hunden

a) nach Heidenhain-Nebenmagen

Die basale Gastrinkonzentration liegt bei $42,2 \pm 3,34$ pg/ml. (Abb. 3, Tab. 3).

In der ersten Stunde erfolgt ein steiler Anstieg auf $156,1 \pm 29,95$ pg/ml. Nach einem 2-stündigem Plateau fallen die Gastrinkonzentrationen wieder ab und erreichen zum Ende des Versuches einen Wert von $57,0 \pm 3,42$ pg/ml und sind damit nicht mehr signifikant unterschiedlich zum Basalwert ($p > 0,05$).

b) nach Antrektomie, Gastro-Duodenostomie

Der Nüchterngastrinspiegel beträgt $23,56 \pm 11,86$ pg/ml (Abb. 3, Tab. 3).

Postprandial kommt es zu einem leichten Abfall auf $9,67 \pm 3,15$ pg/ml in der ersten Stunde, dann zu einem leichten Anstieg auf $13,33 \pm 3,25$ pg/ml. Bis zum Versuchsende verläuft dann die Kurve der Gastrinkonzentrationen fast horizontal. Im Vergleich zum Basalwert bestehen postprandial keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Alle postprandialen Gastrinkonzentrationen liegen aber im Vergleich zu den Konzentrationen nach Heidenhain-Pouch hochsignifikant niedriger ($0,01 > p < 0,001$).

c) nach trunkulärer Vagotomie

Die Gastrinkonzentrationen betragen bei den nüchternen Hunden $10,22 \pm 1,19$ pg/ml (Abb.3, Tab. 3). Die Konzentration bleibt postprandial im weiteren Verlauf etwa gleich, der Kurvenverlauf ist fast horizontal. Unterschiede zum Gastrinprofil nach Antrektomie bestehen nicht.

C Pentagastrinstimulierte Säuresekretion bei zwei Hunden

a) nach Heidenhain-Nebenmagen

Die Nüchternsekretion ist in diesem Fall ebenfalls gleich Null (Abb.4, Tab. 4). Bei einer Stimulation mit einer Pentagastrinkonzentration von 2 Mikrogramm pro kg Körpergewicht steigt die Säuresekretion rasch auf $0,52 \pm 0,06$ mEq an.

Die Kurve verläuft bei den Verdoppelungen der Pentagastrinkonzentrationen stufenförmig ansteigend mit einem Peak bei einer Dosierung von 16 Mikrogramm pro kg Körpergewicht, ohne daß die einzelnen Werte signifikant unterschiedlich waren.

b) nach Antrektomie, Gastro-Duodenostomie

Die Basalsekretion beträgt $0,19 \pm 0,13$ mEq (Abb. 4, Tab. 4). Nach Pentagastrinstimulation mit 2 Mikrogramm pro kg Körpergewicht kommt es zu einem raschen Anstieg auf $0,82 \pm 0,25$ mEq.

Bei Verdoppelung der Pentagastrinkonzentrationen ist ebenfalls keine signifikante Zunahme der Säuresekretion festzustellen. Signifikante Unterschiede zu den Kontrollen bestehen nicht.

c) nach trunkulärer Vagotomie

Die Kurve verläuft bei Stimulation mit einer Pentagastrinkonzentration von 2 Mikrogramm pro kg Körpergewicht rasch ansteigend auf $0,53 \pm 0,17$ mEq (Abb. 4, Tab. 4).

Nach wiederholter Verdoppelung der Pentagastrinkonzentration verläuft flacher ansteigend und erreicht nach einer Stimulation mit 16 Mikrogramm pro kg Körpergewicht ihr Maximum mit $0,92 \pm 0,15$ mEq. Nach weiterer Verdoppelung der Pentagastrinkonzentration auf 32 Mikrogramm pro kg Körpergewicht fällt sie wieder ab. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Dosierungen bestehen nicht. Keiner der Werte ist signifikant verschieden von den Kontrollwerten, oder den Werten nach Antrektomie.

V. DISKUSSION

Sircus (36) wies nach, daß die intestinale Sekretionsphase durch ein aus dem Intestinum freigesetztes Hormon ausgelöst wird. Radioimmunologisch konnten deutliche Mengen von Gastrin im Duodenum und oberen Jejunum bei verschiedenen Spezies nachgewiesen werden (30), wobei die Gastrinkonzentration in der Duodenalmucosa des Menschen weit höher als beim Hund ist.

Korrespondierend wurden beim Menschen radioimmunologisch extraantral bedeutende Gastrinfreisetzungen nachgewiesen (4,16,17,41). Beim Hund ist, entsprechend der höchsten Gastrinkonzentration in der Antrum mucosa, die extraantrale postprandiale Gastrinfreisetzung gering (1,11,50) und zeigt, abgesehen von den Untersuchungen von Becker (6) keinen signifikanten Anstieg über das Basalniveau. Es fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede nach Antrektomie mit B I - oder B II-Anastomose (11,50), während beim Menschen die postprandiale Gastrinfreisetzung nach Antrektomie bei erhaltener Duodenalpassage signifikant höher ist als bei ausgeschaltetem Duodenum (4,41). Sekretorisch ist dieses extraantrale Gastrin beim Hund weniger wirksam (1,11). Die Wirkung dieses intestinal freigesetzten Gastrins auf die Säuresekretion wird möglicherweise überlagert durch ein in jüngster Zeit postuliertes intestinales Hormon "Enterooxyntin" (12) und andere intestinale Stimulatoren (31), welche, nach Antrektomie durch Fütterung freigesetzt werden, nicht mit Gastrin identisch sind und die maximale Sekretionsleistung des Heidenhain-Pouches nach Gastrin- oder Histaminstimulation steigern.

Die Durchtrennung der extragastrischen Vagusfasern (Rami hepatopylorici, Rami coeliaci) führt beim Hund zu einer gesteigerten Säuresekretion aus einem vorher denervierten Fundusnebenmagen nach Stimulation mit exogenem Gastrin, während die histaminstimulierte Sekretion unbeeinflusst bleibt (40).

Ist der Nebenanagen⁸⁸ innerviert, so hat die extragastrische Vagotomie keinen Effekt auf die gastrin- und histaminstimulierte Säuresekretion. Diese Ergebnisse wurden so gedeutet, daß beim Hund die extragastrale Vagotomie zum Ausfall eines humoralen Inhibitors führt, der durch spontane vagale Aktivität freigesetzt wird und sowohl die Gastrinfreisetzung hemmt (31,50) als auch die Gastrinwirkung an der denervierten Fundusschleimhaut reduziert (5,38). Die Existenz dieses postulierten Inhibitors (40,46) beim Menschen ist zweifelhaft. Möglicherweise handelt es sich um vagal freigesetzte gastrointestinale Hemmhormone wie Sekretin oder gastric inhibitory polypeptide (GIP) und vasoaktiv intestinal polypeptide (VIP), die exogen zugeführt signifikant die gastrinstimulierte Säuresekretion hemmen (44,45).

Ähnlich, wie bezüglich der extragastralen intestinalen Gastrinfreisetzung vor allem dem proximalen Duodenum die entscheidende Bedeutung zukommt, ist auch anzunehmen, daß die Inhibitorfreisetzung vor allem aus dem Bulbusabschnitt geschieht (31,37,38). Eine Antrum-Bulbusresektion führt zum Ausfall des Inhibitoreffektes, den eine gleichzeitige Scheinfütterung, anzusehen als physiologischer Vagusstimulus, auf die mit Pentagastrin stimulierte Säuresekretion eines Heidenhain-Pouches ausübt (38). Demnach muß sich die unterschiedliche Ausdehnung der Antrumresektion, nämlich unter Belassung oder Mitnahme des Bulbus duodeni, auf die Säuresekretion nach trunkulärer Vagotomie auswirken.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, ähnlich wie frühere Experimente (1,11,50), daß nach Antrektomie beim Hund die basalen Gastrinspiegel im wesentlichen unbeeinflußt bleiben. Sekretorisch ist dieses basale Gastrin an der denervierten Belegzelle nicht wirksam. Dies bedeutet, daß biologisch inaktive basale Gastrinspiegel offensichtlich aus extraantralen Quellen stammen. Die biologisch aktiven Gastrinformen, die durch Nahrung stimuliert werden und zu einer postprandialen Säuresekretion führen, stammen dagegen aus

dem Antrum. Während bei einfacher Antrektomie unter Belassung des Bulbus duodeni nach zusätzlicher trunkulärer Vagotomie jedoch wiederum ein Anstieg der postprandialen Gastrinfreisetzung festzustellen ist, der durch den Wegfall des Inhibitors erklärt wird (11,50), zeigen die vorliegenden Ergebnisse, daß dieser Anstieg unter gleichzeitiger Mitresektion des Bulbus ausbleibt. Eine unterschiedliche Gastrinkinetik oder unterschiedliche Abbauraten (14,23,35) können nicht der Grund für das Ausbleiben dieses Gastrinanstiegs sein.

Eine geänderte humorale Wirkung an den denervierten Belegzellen des Heidenhain-Pouches, etwa unterschiedliche Gastrinsensibilität, ist ebenfalls nicht anzunehmen, da die Versuche mit exogener Pentagastrinstimulation keine Verschiebung der Dosiswirkungskurve gezeigt haben.

Die vorliegenden Untersuchungen können somit als weiterer Beweis dafür gewertet werden, daß das durch Nahrung stimulierte biologisch aktive, d.h. sekretionswirksame Gastrin, aus dem Antrum stammt und daß das Basalgastrin, das sekretorisch ineffektiv ist, aus extraantralen Quellen kommt.

Weiterhin belegen die vorliegenden Ergebnisse die früheren experimentellen Beobachtungen, daß ein postulierter, vagal gesteuerter Inhibitor der Gastrinfreisetzung aus dem proximalen Duodenum stammen muß, da dieser Hemmeffekt durch die gleichzeitig mit der Antrektomie durchgeführte Bulbusresektion ausfällt.

Eine Übertragung von Ergebnissen aus dem Tierexperiment auf den Menschen ist nur bedingt möglich. Auf die Ulcuschirurgie angewandt, geben die Untersuchungen jedoch Hinweise darauf, daß bei der kombinierten Operation von Vagotomie mit Antrektomie bei Ulcusleiden, die immer noch eine der verbreitetsten Operationsmethoden darstellt (18,19), möglichst auch der Bulbus duodeni mitreseziert werden sollte.

So ließe sich der höhere postprandiale Gastrinanstieg, der nach distaler Magenresektion mit gleichzeitiger Vagotomie

im Vergleich zur alleinigen Magenresektion beobachtet wurde (22), vermeiden. Andererseits muß bei nichtresezierenden Ulcusoperationen, welche nur den säurebildenden Magenabschnitt denervieren und vor allem die gesamte extragastrische Vagusinnervation intakt lassen (20,21), der Bulbus duodeni möglichst innerviert und morphologisch geschont bleiben, um den vagal vermittelten Hemmeffekt der Bulbushormone zu erhalten.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Nach Antrektomie bleiben beim Hund die basalen Gastrinspiegel im wesentlichen unbeeinflusst.

Nach einfacher Antrektomie unter Belassung des Bulbus duodeni und trunkulärer Vagotomie zeigen Hunde einen Anstieg der postprandialen Gastrinfreisetzung, während dieser Anstieg ausbleibt nach Antrektomie unter gleichzeitiger Mitnahme des Bulbus duodeni und trunkulärer Vagotomie.

Die vorliegenden Untersuchungen können als weiterer Beweis dafür gewertet werden, daß das sekretorisch ineffektive Basalgastrin aus extraantralen Quellen kommt, während das biologisch aktive, d.h. sekretionswirksame Gastrin aus dem Antrum stammt.

Außerdem bestätigen die Ergebnisse frühere Beobachtungen, wonach ein postulierter, vagal gesteuerter Inhibitor der Gastrinfreisetzung aus dem proximalen Duodenum stammen muß.

VII. L I T E R A T U R

- 1) Ashby, D.S.
Himal, H.S. The effect of antrectomy on gastric acid and gastrin secretion
Surgery, Gynecology & Obstetrics, 141, 888, 1975
- 2) Bauer, H. et.al. Einfluß der selekt. prox. Vagotomie mit und ohne Pyloroplastik auf die basale und postprandiale Gastrinfreisetzung bei Ulcus-duodeni-Patienten.
Klin. Wschr. 53, 209, 1975
- 3) Bauer, H. et.al. Kombinationsnarkose mit Propionylpromazin (Combelen^R) und Methadon (Polamivet^R)
Gastroenterologie, 2, 277, 1976
- 4) Bauer, H. et.al. Zur Bedeutung der Serumgastrinbestimmung für die Verfahrenswahl bei Reinterventions-eingriffen wegen Rezidivulcus.
Akt. Gastrologie 5, 121, 1976
- 5) Bauer, H. Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der selektiven proximalen Vagotomie auf die vagal- antrale und nahrungsmittelstimulierte Gastrinfreisetzung und Säuresekretion.
Habil.-Schrift, München 1977
- 6) Becker, H.D.
et.al. Gastrin release from duodenum and jejunum in dogs.
Surg. Forum 314, 1972
- 7) Becker, H.D.
et.al. Effect of truncal vagotomy with pyloroplasty or with antrectomy on food stimulated gastrin values in patients with duodenal ulcer.
Surgery, 74 : 580, 1973
- 8) Becker, H.D.
et.al. Extraction of circulating endogenous gastrin by the small bowel.
Gastroenterology, 65 : 903, 1973
- 9) Becker, H.D.
et.al. Direct measurement of gastrin release from duodenum and jejunum in dogs.
Am. J. Physiol., 227 : 897, 1974
- 10) Berson, S.A.
Yalow, R.S. Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract,
Gastroenterology, 60 : 215, 1971

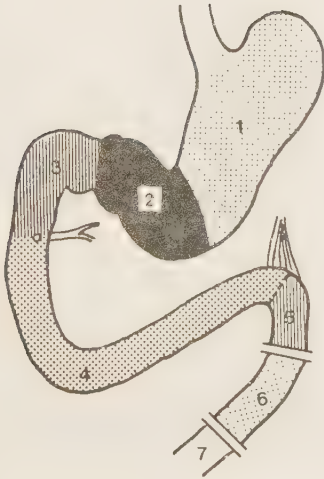
- 11) Booth, R.A.D.
et.al. Effect of antrectomy and subsequent vagotomy on the serum gastrin response to food in dogs.
Ann. Surg., 181, 191, 1975
- 12) Debas, H.T.
Slaff, G.F. Intestinal phase of gastric acid secretion: Augmentation of maximal response of Heidenhain-Pouch to gastrin and histamin.
Gastroenterology 68, 691, 1975
- 13) Csendes, A.
et.al. Effects of atropine and of antral acidification on gastrin release and acid secretion in response to insulin and feeding in dogs.
Gastroenterology, 63 : 257, 1972
- 14) Evans, J.C.W.
et.al. Extraction of circulating endogenous gastrin by the gastric fundus.
Gut., 15 : 112, 1974
- 15) Grossman, M.J. Stimulation of secretion of acid by distention of denervated fundic pouches in dogs.
Gastroenterology 41, 385, 1961
- 16) Hausamen, T.U.
et.al. Extragastrische Gastrinfreisetzung bei Normalpersonen und bei Patienten mit Ulcus-duodeni bzw. Magenteilresektion nach BI.
Z.f.Gastroenterologie 12, 265, 1974
- 17) Hayes, J.R.
et.al. A duodenal role in gastric release
Gut., 15, 262, 1974
- 18) Holle, F. Spezielle Magen Chirurgie
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968
- 19) Holle, F.
Andersson, S. Vagotomy, latest advances
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974
- 20) Holle, F.
Bauer, H. Significance of a feeding test with check of serum gastrin in man and dog.
Vagotomy, ed. by F. Holle and S. Andersson, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, p. 81 - 82, 1974
- 21) Holle, F.
Bauer, H. Definitive statements on selective proximal vagotomy with pyloroplasty as stomach-preserving method in surgery of gastro duodenal ulcer
26. Congr. Soc.Int.Chir. Edinburgh, Sept.1975

- 22) Korman, M.G.
et.al. Extragastric gastrin.
Gut, 13 : 346, 1972
- 23) Lanciault, G.
et.al. Kinetics of gastrin release and degradation
in response to electrical vagal stimulation
in the dog.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 142 : 740, 1973
- 24) Lick, R.F.
Balser, D. Geschichte der Magenphysiologie
Mat. Med. Nordmarck, 60, 1967
- 25) Lomsky, R.
et.al. Immunohistochemical demonstration of
gastrin in mammalian islets of Langerhans.
Nature, 223 : 618, 1969
- 26) Mayer, G.
et.al. Influence of feeding and sham feeding upon
serum gastrin and gastric acid secretion
in control subjects and duodenal ulcer
patients.
Scand. J. Gastroent. 9, 703, 1974
- 27) Middleton, M.
et.al. Selective vagal effects on the intestinal
phase of gastric secretion.
Gut, 6 : 296, 1965
- 28) Miller, J.H.
et.al. Effect of total gastrectomy and partial
evisceration on circulating gastrin
concentration.
Surg. Forum, 21 : 295, 1970
- 29) Moore, E.W. Determination of pH by the glass electrode:
pH meter calibration for gastric analysis.
Gastroenterology 54, 501, 1968
- 30) Nilsson, G.
et.al. Distribution of gastrin in the gastro-
intestinal tract of human, dog, cat and
hog.
In: Nobel Symposium: 16. Frontiers in
gastrointestinal hormone research.
Ed. by S. Andersson, Stockholm, Almquist
and Wiksell 1973
- 31) Olbe, L. Gastroduodenal Physiology and Pathophysiology
In: Surgery of the stomach and duodenum
Ed. by L.M. Nyhus and C. Wastell
Little, Brown and Comp., Boston 1977
- 32) Rehfeld, J.F. Gastrins in serum.
Scand. J. Gastroent., 8, 577, 1975

- 33) Säuberli, H.
et.al. Das Magenantrumphormon Gastrin.
I. Teil: Physiologie and radioimmunologische
Bestimmung.
Schweiz. med. Wschr., 104, 709, 1974
- 34) Säuberli, H.
et.al. Das Magenantrumphormon Gastrin.
II. Teil: Die praktische Bedeutung der
Gastrinbestimmung bei verschiedenen
Krankheiten
Schweiz. med. Wschr., 104, 745, 1974
- 35) Seelig, H.P. Gastrin, Inaktivierung und Abbau.
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1972
- 36) Sircus, W. The intestinal phase of gastric secretion.
Q.J. Exp. Physiol., 38 : 91, 1953
- 37) Sjödin, L.
Nilsson, G. Role of antrum and duodenum in the control
of postprandial gastric acid secretion on
plasma gastrin concentration in dogs.
Gastroenterology 69, 928 1975
- 38) Sjödin, L.
Andersson, S. Effect of resection of antrum and duodenal
bulb on sham feeding induced inhibition of
canine gastric secretion
Scand. J. Gastroent., 12, 43 1977
- 39) Slaff, G.F.
et.al. Intestinal phase of gastric acid secretion.
Gastroenterology, 66 : 656, 1974
- 40) Stening, G.F.
Grossman, M.L. Gastric acid response to pentagastrin and
histamin after extragastric vagotomy in dogs.
Gastroenterology 39, 364, 1970
- 41) Stern, D.H.
Walsh, J.H. Gastrin release in postoperative ulcer
patients; evidence for release fo duodenal
gastrin.
Gastroenterology, 64 : 369, 1973
- 42) Straaten, F. Die Bedeutung der Pylorusdrüsenzzone für
die Magensekretion.
Arch. Klin. Chir., 176, 236 , 1933
- 43) Tepperman, S.L.
et.al. Effect of antral denervation on gastrin
release by sham feeding and insulin
hypoglycemia in dogs.
Gastroenterology, 63 : 973, 1972
- 44) Thompson, J.C.
et.al. Effect of secretin on circulating gastrin
Ann. Surg., 176 : 384, 1972
- 45) Villar, H.V.
et.al. Suppression of gastrin release and gastric
secretion by gastric inhibitory polypeptide
(GIP) and vasoactive intestinal polypeptide
(VIP)
Ann. Surg., 184, 97 1976

- 46) Walsh, J.H.
et.al. Effect of truncal vagotomy on gastrin release and heidenhain pouch secretion in response to feeding in dogs. Gastroenterology, 63 : 593, 1972
- 47) Walsh, J.H. Circulating gastrin. Ann. Rev. Physiol. 37, 81 1975
- 48) Watson, L.C.
et.al. Gastrin concentrations in upper gastrointestinal mucosa in dogs. Surgery, 76 : 419, 1974
- 49) Welsch, K.H.
et.al. Der Einfluß von gastrin-wirksamen Oligopeptiden und 15-Leucin-Human-gastrin I auf die Magensekretion des Hundes. Gastroenterologie, 3, 185, 1971
- 50) Wheeler, M.H.
et.al. Studies on the release of extra-antral-gastrin. Evidence for vagal inhibition in the dog. World. J. Surg. 1, 639 1977
- 51) Yalow, R.S. Gastrins: Small, big and big-big. In: Endocrinology of the Gut. W.Y. Chey and F.P. Brooks, eds. Thorofare.N.Y. Charles B. Slack, Inc., 261, 1974

VIII. TABELLEN UND GRAPHIKEN



Gastringehalt
der Mucosa
ng/g

1	0,05	Fundus/Korpus
2	21,20	Antrum
3	0,13	prox. Duodenum
4	0,06	dist. "
5	0,04	prox. Jejunum
6	0,03	dist. "
7	0,01	Ileum

Abbildung 1:

Gastrinkonzentrationen der Mucosa des Gastro-Intestinaltraktes
des Hundes (48).

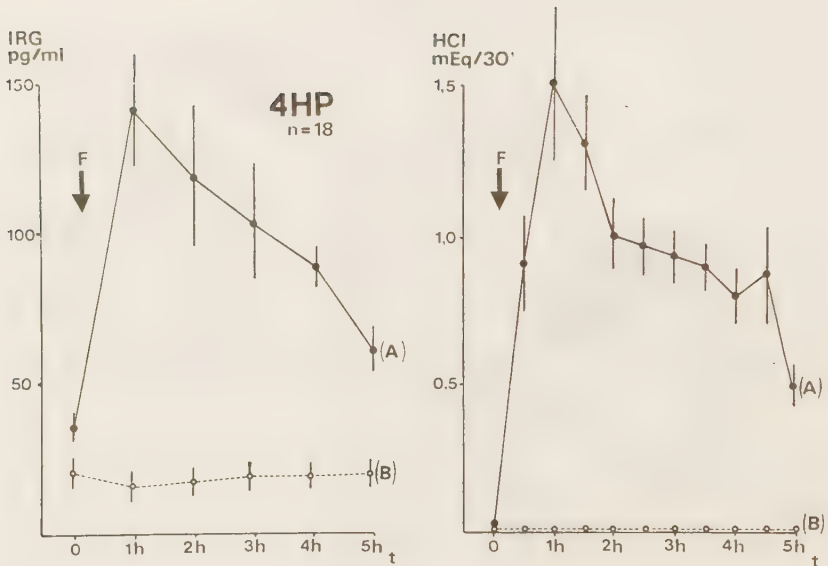


Abbildung 2:

Gastrinfreisetzung und Säuresekretion bei vier Heidenhain-Pouch (HP)-Hunden nach Fütterung (F) vor (A) und nach Antrum-Bulbus-Resektion (B).

IRG = immunreaktives Gastrin

Wertangabe in $\bar{x} \pm \text{SEM}$

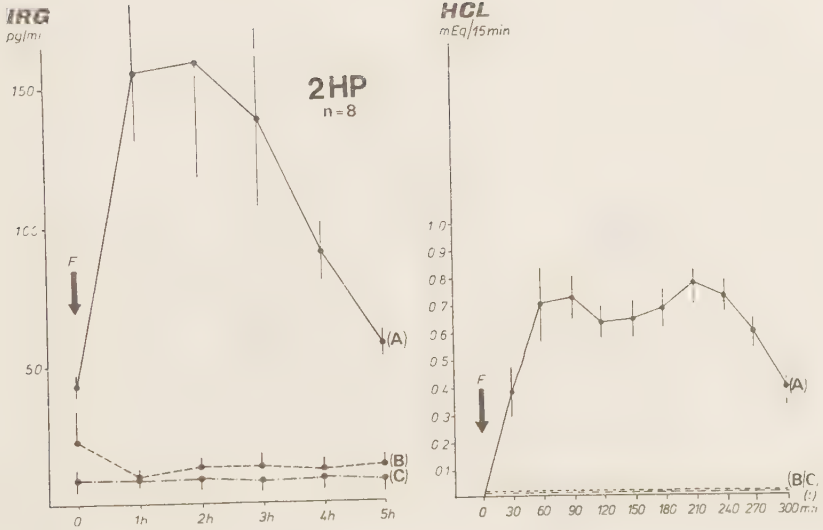


Abbildung 3:

Gastrinfreisetzung und Säuresekretion bei 2 Hunden nach Fütterung vor (A) und nach Antrum-Bulbus-Resektion (B) und nach zusätzlicher trunkulärer Vagotomie (C).

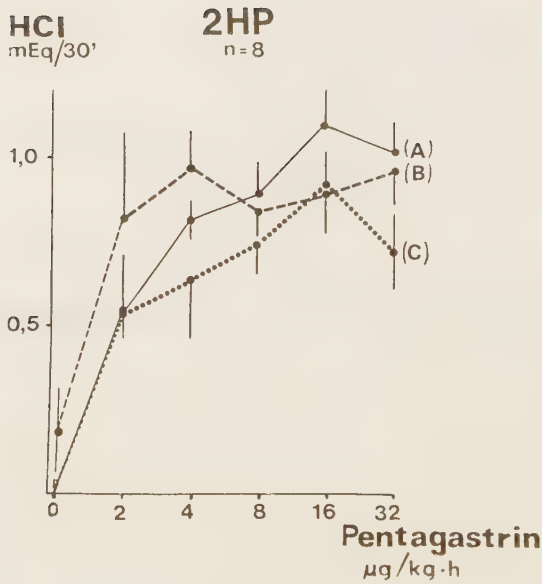


Abbildung 4:

Säuresekretion bei 2 Hunden nach Stimulation mit steigender Pentagastrindosierung vor (A) und nach Resektion von Antrum und Bulbus (B) sowie zusätzlicher trunkulärer Vagotomie (C). Angabe jeweils der Gipfelsekretion während der letzten Viertelstunde der einzelnen stündlichen Stimulationsphasen.

Tabelle 1:

Regulation der Säuresekretion des Magens (5)

Stimulatorische Mechanismen

Cholinerge Aktivierung

vagal

Lokale Distensionsreflexe

Gastrine

vagal

mechanisch

chemisch

Intestinale Faktoren

Inhibitorische Mechanismen

Antrale Hemmung durch Säuerung

Hemmung der Gastrinfreisetzung

Freisetzung von Inhibitorhormonen?

Duodenale Hemmung durch Säure

Freisetzung von Inhibitorhormonen

(Antigastrinen)

Reflexhemmung?

Tabelle 2 :

Säureausstoß (mEq) und Serumgastrinspiegel (pg/ml) von vier Hunden bei Fütterungsversuchen nach folgenden Operationen: (A) Heidenhain-Pouch
(B) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie

Zeit Min.	(A)		(B)	
	Säure mEq $\pm$ SEM	Gastrin pg $\pm$ SEM	Säure mEq $\pm$ SEM	Gastrin pg $\pm$ SEM
0	0 $\pm$ 0	34,4 $\pm$ 3,5	0 $\pm$ 0	22,1 $\pm$ 5,0
30	0,89 $\pm$ 0,2		0 $\pm$ 0	
60	1,48 $\pm$ 0,3	140,7 $\pm$ 18,4	0 $\pm$ 0	16,4 $\pm$ 3,5
90	1,32 $\pm$ 0,2		0 $\pm$ 0	
120	1,04 $\pm$ 0,1	119,1 $\pm$ 24,0	0 $\pm$ 0	16,9 $\pm$ 2,8
150	0,97 $\pm$ 0,1		0 $\pm$ 0	
180	0,93 $\pm$ 0,1	104,4 $\pm$ 20,4	0 $\pm$ 0	19,4 $\pm$ 3,6
210	0,90 $\pm$ 0,1		0 $\pm$ 0	
240	0,83 $\pm$ 0,1	84,9 $\pm$ 7,1	0 $\pm$ 0	18,9 $\pm$ 3,5
270	0,88 $\pm$ 0,2		0 $\pm$ 0	
300	0,49 $\pm$ 0,1	60,6 $\pm$ 6,2	0 $\pm$ 0	20,5 $\pm$ 4,8

• Signifikant gegenüber Kontrolle

Tabelle 3:

Säureausstoß (mEq) und Serumgastrinspiegel (pg/ml) zweier Hunde bei Fütterungsversuchen nach folgenden Operationen: (A) Heidenhain-Pouch
(B) Antrektomie, Gastro-Duodenostomie
(C) trunkuläre Vagotomie

Zeit Min.	(A)		(B)		(C)	
	Säure mEq $\pm$ SEM	Gastrin pg $\pm$ SEM	Säure mEq $\pm$ SEM	Gastrin pg $\pm$ SEM	Säure mEq $\pm$ SEM	Gastrin pg $\pm$ SEM
0	0 $\pm$ 0	42,20 $\pm$ 3,34	0 $\pm$ 0	23,56 $\pm$ 11,86	0 $\pm$ 0	10,22 $\pm$ 1,19
30	0,38 $\pm$ 0,08		0 $\pm$ 0 •		0 $\pm$ 0	
60	0,70 $\pm$ 0,12	156,10 $\pm$ 29,95	0 $\pm$ 0 •	9,67 $\pm$ 3,15 •	0 $\pm$ 0	10,62 $\pm$ 2,34
90	0,72 $\pm$ 0,07		0 $\pm$ 0 •		0 $\pm$ 0	
120	0,63 $\pm$ 0,05	159,50 $\pm$ 41,32	0 $\pm$ 0 •	13,33 $\pm$ 3,25 •	0 $\pm$ 0	10,44 $\pm$ 1,79
150	0,64 $\pm$ 0,06		0 $\pm$ 0 •		0 $\pm$ 0	
180	0,68 $\pm$ 0,06	139,00 $\pm$ 34,56	0 $\pm$ 0 •	13,67 $\pm$ 3,33 •	0 $\pm$ 0	9,33 $\pm$ 0,94
210	0,77 $\pm$ 0,07		0 $\pm$ 0 •		0 $\pm$ 0	
240	0,72 $\pm$ 0,05	91,10 $\pm$ 10,64	0 $\pm$ 0 •	12,89 $\pm$ 3,41 •	0 $\pm$ 0	10,33 $\pm$ 1,42
270	0,59 $\pm$ 0,05		0 $\pm$ 0 •		0 $\pm$ 0	
300	0,39 $\pm$ 0,06	57,00 $\pm$ 3,42	0 $\pm$ 0 •	13,44 $\pm$ 3,88 •	0 $\pm$ 0	8,89 $\pm$ 0,84

. Signifikant gegenüber Kontrolle

Tabelle 4:

Säureausstoß (mEq) zweier Hunde bei Pentagastrintests
nach folgenden Operationen: (A) Heidenhain-Pouch
(B) Antrektomie
(C) trunkuläre Vagotomie

Zeit Min.	Pentagastrin Microgramm pro kg KG u. Std.	(A)		(B)		(C)	
		mEq	± SEM	mEq	± SEM	mEq	± SEM
0	--	0	± 0	0,19	± 0,13	0,02	± 0,02
60	2	0,52	± 0,06	0,82	± 0,25	0,53	± 0,17
120	4	0,81	± 0,06	0,97	± 0,11	0,63	± 0,17
180	8	0,89	± 0,09	0,84	± 0,07	0,74	± 0,09
240	16	1,10	± 0,11	0,90	± 0,11	0,92	± 0,15
300	32	1,03	± 0,08	0,97	± 0,10	0,72	± 0,11

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich Herrn Professor Dr. med. F. Holle herzlichst danken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. H. Bauer danke ich für die wertvolle operative Unterstützung bei den tierexperimentellen Versuchen und die Hilfe beim theoretischen Aufbau der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 1. März 1948 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Karl und Katharina Binder, geb. Musche geboren.

Von 1954 bis 1959 besuchte ich die Ludwig-Thoma-Volksschule in Dachau, danach wechselte ich an das Mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Dachau und legte dort im Jahre 1969 die ordentliche Reifeprüfung ab.

Im Oktober 1969 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg für das Fach Betriebswirtschaft.

Nach drei Semestern brach ich dieses Studium ab und immatrikulierte mich im April 1971 an der Ludwig-Maximilian Universität in München für das Fach Chemie.

Zum Wintersemester 1972/73 wechselte ich erneut die Studienrichtung und begann das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian Universität in München. Dieses schloß ich im Frühjahr 1978 an der gleichen Universität mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

